Synthèse d'α-L-Fucopyrannosides

MARIE-EDITH RAFESTIN, DIDIER DELAY ET MICHEL MONSIGNY

Laboratoire de Chimie Biologique et Centre de Biophysique Moléculaire, 45045 Orléans, Cedex, France

Reçu le 12 juin 1973

Le chloro-1 trichlorosulfate-2,3,4 β-L-fucopyrannose (**1**) est préparé par réaction du chlorure de sulfuryle sur le L-fucose, à basse température (rendement, 47%). Le chloro dérivé (**1**) réagit sur les alcools en conduisant principalement à l'α-L-fucoside correspondant. Le *p*-nitrobenzyl α-L-fucoside est obtenu avec un rendement de 35%, à partir de (**1**). A partir du L-fucose, l'α-L-fucoside est obtenu en trois étapes seulement.

The β-L-fucopyranosyl chloride 2,3,4-tri(chlorosulfate) (**1**) has been prepared by reaction of sulfuryl chloride with L-fucose at low temperature (yield, 47%). This β-L-fucopyranosyl chloride (**1**) gave high yields of the α-L-fucoside by reaction with alcohols. The *p*-nitrobenzyl α-L-fucoside has been prepared (yield, 35%). From L-fucose, the α-L-fucoside is obtained in three steps.

Can. J. Chem., **52**, 210 (1974)

Introduction

La réaction du chlorure de sulfuryle sur les sucres réducteurs, à basse température, conduit dans les conditions d'isolement décrites par Jennings et Jones (1, 2) à des trichloro-1,4,6 tridésoxy-1,4,6 dichlorosulfate-2,3 hexopyrannose pour les hexopyrannoses et à des dichloro-1,4 dichlorosulfate-2,3 pentopyrannose pour les pentoses. Par modification des conditions d'isolement, Jennings décrit ultérieurement (3–5) la préparation de chloro-1 trichlorosulfate-2,3,4 pentopyrannose. Ces composés permettent, grâce à la non participation des groupes chlorosulfates (6), de préparer des α-pentopyrannosides à partir de chloro-1 β-pentopyrannose et des β-pentopyrannosides à partir de chloro-1 α-pentopyrannose.

En utilisant le D-xylose, Jennings (4) a obtenu l'anomère β du chloro-1 trichlorosulfate-2,3,4 D-xylopyrannose qui, par condensation avec le méthanol ou le tétra-*O*-acétyl-1,2,3,4 β-D-mannopyrannoside, conduit aux α-D-xylopyrannosides correspondants.

Nous décrivons dans ce mémoire la préparation du chloro-1 trichlorosulfate-2,3,4 β-L-fucopyrannose et la préparation des méthyl et *p*-nitrobenzyl α-L-fucopyrannosides. Le *p*-nitrobenzyl α-L-fucopyrannoside est un intermédiaire intéressant pour préparer des supports utilisables en chromatographie d'affinité (7).

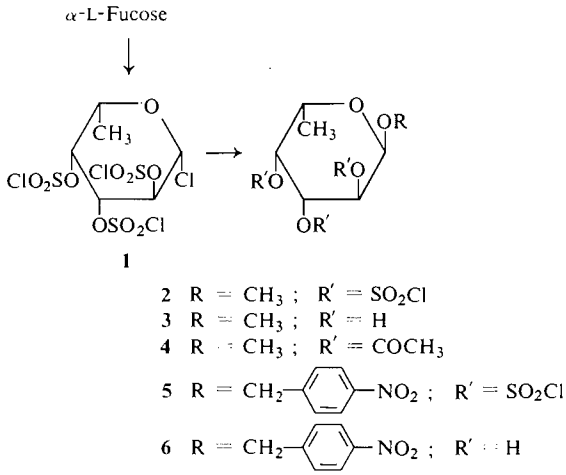
Résultats et discussion

Dans les conditions analogues à celles décrites par Jennings (4) pour les pentoses, le L-fucose est substitué par le chlorure de sulfuryle pour donner le chloro-1 trichlorosulfate-2,3,4 β-L-fucopyrannose cristallisé. Les résultats de l'analyse élémentaire, la valeur de la masse moléculaire et les données de spectroscopie r.m.n. permettent de conclure que le groupement $—C_5—CH_3$ n'est pas modifié et que trois des groupements hydroxylés sont substitués par un groupement SO_2Cl. Le spectre r.m.n. est complexe et en première analyse, seuls les protons du CH_3 et celui du carbone 5 sont individualisés.

La condensation du chloro-1 trichlorosulfate-2,3,4 β-L-fucopyrannose avec le méthanol, en présence de carbonate d'argent et de perchlorate d'argent conduit au méthyl trichlorosulfate-2,3,4 L-fucopyrannoside qui cristallise. Ce composé après élimination des groupements chlorosulfates et *O*-acétylation conduit au méthyl tri-*O*-acétyl-2,3,4 L-fucopyrannoside (**4**). L'analyse chromatographique de ce composé montre la présence des deux anomères α et β. Les surfaces de pics obtenus sont dans les rapports 89 et 11. Le pouvoir optique rotatoire du mélange correspond à 87% d'anomère α. Ce résultat permet de conclure que le composé (**1**) est effectivement l'anomère β du chloro-1 trichlorosulfate-2,3,4 L-fucopyrannose qui, par inversion de Walden, conduit essentiellement à l'α-fucopyrannoside avec une grande spécificité (88%). Le spectre r.m.n. permet d'arriver aux mêmes conclusions et les valeurs de déplacements chimiques et de constantes de couplage sont en parfait accord avec celles obtenues par Leaback *et al.* (8).

La condensation de (**1**) et de l'alcool *p*-nitro-

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by 64.107.14.30 on 11/11/14
For personal use only.



1

2 R = CH_3 ; R′ = SO_2Cl
3 R = CH_3 ; R′ = H
4 R = CH_3 ; R′ = $COCH_3$
5 R = CH_2–C$_6$H$_4$–NO_2 ; R′ = SO_2Cl
6 R = CH_2–C$_6$H$_4$–NO_2 ; R′ = H

SCHÉMA 1

benzylique en présence de carbonate d'argent permet d'obtenir le composé (**5**) qui après déchlorosulfatation conduit au *p*-nitrobenzyl α-L-fucopyrannoside (**6**) cristallisé avec un rendement de 35% (schéma I). A titre de comparaison, Flowers *et al.* (9) ont préparé l'anomère β du benzyl L-fucopyrannoside à partir du bromo-1 tri-*O*-acétyl-2,3,4 α-L-fucopyrannose avec un rendement du même ordre de grandeur (37%).

D'une façon générale le bromo-1 tri-*O*-acétyl-2,3,4 α-L-fucopyrannose conduit au β-L-fucopyrannoside; c'est ainsi que Zehavi et Patchornik (10) en utilisant les conditions de synthèse de Koenigs et Knorr précisées par Zemplen (11) ont obtenu l'orthonitrobenzyl β-L-fucopyrannoside. Rachaman et Jeanloz (12, 13) avec le nitrométhane comme solvant et le cyanure mercurique comme catalyseur ont obtenu des β-L-fucopyrannosyl *N*-acétylglucosamine. Par contre, Flowers *et al.* (9), Levy *et al.* (14) et Shaban et Jeanloz (15) ont obtenu dans des conditions analogues, mais sur des partenaires hydroxylés différents, des α-L-fucopyrannosides.

Récemment, Dejter-Juszynski et Flowers (16) ont proposé une synthèse stéréospécifique d'α-L-fucopyrannosides par condensation d'aglycone sur un bromo-1 α-L-fucopyrannose portant un groupement non participant sur le carbone 2, et des groupements participants sur les carbones 3 et 4. La condensation s'effectue en présence de nitrométhane. Cette méthode conduit à l'α-L-fucoside en une dizaine d'étapes. La méthode que nous décrivons dans ce papier conduit au même résultat en trois étapes.

Ainsi donc, le chloro-1 trichlorosulfate-2,3,4 β-L-fucopyrannose (**1**) apparaît comme un excellent intermédiaire pour la préparation d'α-L-fucosides. En effet, grâce à l'élimination aisée des groupements chlorosulfates (Jennings et Jones (17)) et grâce à la non participation de ces groupements, la condensation de (**1**) sur un alcool conduit à un α-L-fucopyrannoside avec un rendement comparable à l'obtention de l'anomère β à partir de l'acéto-bromo-α-L-fucose.

Partie expérimentale

L'α-L-fucose (Sigma) est séché avant utilisation sur P_2O_5 pendant une nuit. La pyridine (RP Prolabo) est séchée sur pastilles de potasse puis redistillée. Le chlorure de sulfuryle est redistillé. Le chloroforme sans éthanol est préparé selon le procédé suivant: le chloroforme est agité avec un petit volume d'acide sulfurique (environ 5% du volume de $CHCl_3$) puis lavé à l'eau, séché sur $CaCl_2$ et redistillé. Le méthanol anhydre est préparé par distillation à reflux sur tournure de magnésium. Le carbonate d'argent est préparé extemporanément, à l'obscurité, suivant le procédé de Wolfrom et Lineback (18).

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide du microscope à platine chauffante (Leitz) et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs optiques rotatoires ont été mesurés sur le polarimètre Perkin-Elmer modèle 141. Les spectres infra-rouge ont été enregistrés, en utilisant des pastilles de bromure de potassium, sur un spectromètre Perkin-Elmer modèle 257. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été réalisés, à température ambiante, sur le spectromètre Bruker à 90 MHz en utilisant le chloroforme ou l'acétone deutériés. Les signaux du tétraméthylsilane ont été pris comme référence pour la mesure des déplacements chimiques. La détermination de masse moléculaire a été réalisée sur l'osmomètre à tension de vapeur Mechrolab 302 B. Les expériences ont été faites à 37° avec le toluène comme solvant et le benzyle comme étalon.

La chromatographie en phase gazeuse a été réalisée sur un appareil Varian Aerograph 1520; colonne de verre (150 × 0.2 cm) remplie de chromosorb W 100–120 mesh imprégné de ECNSS-M (A.S.L.) (3% p/p); gaz porteur N_2, débit 30 ml/mn; température 150°; détecteur à ionisation de flamme. Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur silica gel G (Merck), la détection étant obtenue par chauffage des plaques après pulvérisation d'acide sulfurique à 5% (pour les chlorosulfates pulvérisation du mélange aniline–pyridine–*n*-butanol 1:2:7, Crank (19)). Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur silice Merck (70–325 mesh ASTM). La composition du solvant, qui dépend de la nature des composés à isoler, est prédéterminée par la chromatographie sur couche mince.

Chloro-1 trichlorosulfate-2,3,4 β-L-fucopyrannose (1)

De l'α-L-fucose (5 g) dans de la pyridine (20 ml) et du chloroforme (50 ml) est porté à −70° par un mélange réfrigérant acétone–carboglace. Du chlorure de sulfuryle (12 ml) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est maintenu sous agitation constante à −70° pendant 2 h, puis la température est portée entre −10 et 0° et une nouvelle addition de chloroforme (50 ml) est effectuée. La tempéra-

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by 64.107.14.30 on 11/11/14
For personal use only.

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by 64.107.14.30 on 11/11/14
For personal use only.

ture est maintenue entre −10 et 0° pendant 30 min, avant d'isoler le produit de condensation. La phase chloroformique est lavée avec une solution d'acide sulfurique à 10% puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et enfin avec de l'eau. La solution est séchée sur sulfate de sodium anhydre puis concentrée. Le sirop obtenu est repris par le chloroforme (50 ml) et le chlorosulfate est recristallisé par addition d'éther de pétrole (6.6 g; rendement, 47%): p.f. 128°; $[\alpha]_{589}^{25}$ −30°, $[\alpha]_{546}^{25}$ −34°6 (*c*, 1 dans le chloroforme).

Anal. calc. pour $C_6H_8O_{10}S_3Cl_4$: C, 15.06; S, 20.08; Cl, 29.70. Trouvé: C, 15.01; S, 20.17; C, 29.71.

Masse moléculaire calc. 478; Trouvée: 462 ± 20; ν_{max} (KBr): 2990 (C—CH_3), 1420 (OSO_2Cl, C—CH_3), 1190 (OSO_2Cl), 675 cm^{-1} (C—Cl); r.m.n. ($CDCl_3$) τ: 4.55–4.89 (H-1, H-2, H-3, H-4), 5.92 (q, J = 6.5 Hz, H-5), 8.46 (d, J = 6.5 Hz, C—CH_3); r.m.n. (acétone deutériée) τ: 3.55–4, 4.54 (d, J = 9 Hz) (H-1, H-2, H-3, H-4), 5.28 (q, J = 6.5 Hz, H-5), 8.48 (d, J = 6 Hz, C—CH_3).

Méthyl trichlorosulfate-2,3,4 L-*fucopyrannoside (2)*

Des cristaux de chloro-1 trichlorosulfate-2,3,4 β-L-fucopyrannose (**1**) (2 g) sont dissous dans du chloroforme et du méthanol anhydre (20 ml) est additionné. La solution est agitée à l'abri de la lumière en présence de carbonate d'argent (6 g), de perchlorate d'argent (80 mg) et de drierite (2 g) pendant une dizaine d'heures. La solution est concentrée en un sirop qui cristallise. Après redissolution dans le méthanol (50 ml) le composé **2** est recristallisé par addition d'eau distillée (1.13 g; rendement, 57%): $[\alpha]_{546}^{25}$ −139°, $[\alpha]_{589}^{25}$ −119°5 (*c*, 1 dans le chloroforme); ν_{max} (KBr): 2985 (C—CH_3), 2930, 2840 (O—CH_3), 1420 (C—CH_3, OSO_2Cl), 1190 cm^{-1} (OSO_2Cl); r.m.n. ($CDCl_3$) τ: 4.55–4.9 (H-2, H-3, H-4), 5.02 (d, J = 3.5 Hz, H-1), 5.75 (q, J = 6.5, H-5), 6.46 (s, OMe), 8.56 (d, J = 6 Hz, C—CH_3).

Méthyl tri-O-acétyl-2,3,4 L-*fucopyrannoside (4)*

A une solution de méthyl trichlorosulfate-2,3,4 L-fucopyrannoside (**2**) (2 g) dans le méthanol sont ajoutés du carbonate de baryum (200 mg environ) puis de faibles quantités d'une solution d'iodure de sodium (8 g d'iodure de sodium dans 20 ml d'une solution méthanol–eau v:v (17)). L'addition d'iodure de sodium est arrêtée lorsqu'une nouvelle addition ne libère plus d'iode. La solution est ensuite évaporée à siccité (**3**). Le mélange, repris dans la pyridine (4 ml) et l'anhydride acétique (2 ml), est porté à 100° pendant une demi-heure. Après refroidissement à 20° l'anhydride acétique en excès est détruite par addition d'eau distillée (50 ml). Le composé (**4**) est extrait par le chloroforme (3 × 25 ml). Les phases chloroformiques sont lavées successivement avec une solution d'acide sulfurique à 10%, une solution saturée de bicarbonate de sodium et avec de l'eau. La solution chloroformique évaporée donne un sirop: $[\alpha]_{546}^{25}$ −153°, $[\alpha]_{589}^{25}$ −131° (*c*, 1 dans le chloroforme) (litt. (17) $[\alpha]_{589}^{25}$ −152°); ν_{max} (KBr): 2985 (C—CH_3), 2940, 2840 (O—CH_3), 1750 (C=O), 1440 (C—CH_3), 1375, 1230 cm^{-1} (C—O); r.m.n. ($CDCl_3$) τ: 4.6–4.85 (H-2, H-3, H-4), 5.08 (d, J = 3.5 Hz, H-1), 5.88 (J = 6.5 Hz, H-5), 6.6 (s, O—CH_3), 8.86 (d, J = 6.5 Hz, C—CH_3) (litt. (17) ($CDCl_3$) τ: 4.55–4.9 (H-2, H-3, H-4), 5.08 (d, J = 3.5 Hz, H-1), 5.78 (J = 6.5 Hz, H-5), 6.6 (s, OCH_3), 8.86 (d, J = 6.5 Hz, C—CH_3)).

p-Nitrobenzyl α-L-*fucopyrannoside (6)*

Des cristaux de chloro-1 trichlorosulfate-2,3,4 β-L-fucopyrannoside (**1**) (2.4 g) sont dissous dans du chloroforme (20 ml) et de l'alcool *p*-nitrobenzylique est ajouté en excès (1.53 g). Le mélange est maintenu sous agitation constante à l'abri de la lumière pendant six jours en présence de carbonate d'argent (10 g) et de drierite (3 g). La solution chloroformique (**5**) est évaporée puis reprise par le méthanol (10 ml). Du carbonate de baryum (500 mg environ) et des quantités suffisantes d'une solution méthanolique d'iodure de sodium (17) sont additionnées à la solution. Le mélange est purifié par passage sur colonne de silice (3 × 80 cm) avec le système solvant: acétate d'éthyle–méthanol (5:1). La fraction de tête correspond à l'alcool *p*-nitrobenzylique, la seconde fraction contient le *p*-nitrobenzyl α-L-fucopyrannoside (**6**) (370 mg, rendement, 31%). Après dissolution dans l'acétone (5 ml), le composé (**6**) cristallise par addition d'éthoxyéthane: p.f. 149–151°; $[\alpha]_{546}^{25}$ −167°, $[\alpha]_{589}^{25}$ −142° (*c*, 1 dans l'éthanol); ν_{max} (KBr): 3300 (OH), 3000 (C—CH_3), 2930–2910 (CH_2), 1520 (NO_2), 1455 (C—CH_3), 1355 (NO_2), 855 (NO_2), 810 (C—H noyau phényle); r.m.n. (acétone deutériée) τ: 1.77 et 2.25 (2d, J = 8 Hz, 4 H aromatiques), 8.6 (d, J = 7 Hz, C—CH_3).

Les auteurs remercient Monsieur le Professeur J. K. N. Jones (Chown Research Laboratory, Queen's University, Kingston, Ontario) pour les conseils et les suggestions qu'il leur a apportés, et Monsieur le Professeur Ch. Sadron, Directeur du Centre de Biophysique Moléculaire pour l'intéret qu'il a porté à ce travail.

1. H. J. Jennings et J. K. N. Jones. Can. J. Chem. **40**, 1408 (1962).
2. H. J. Jennings et J. K. N. Jones. Can. J. Chem. **43**, 2372 (1965).
3. H. J. Jennings. Chem. Commun. 722 (1967).
4. H. J. Jennings. Can. J. Chem. **46**, 2799 (1968).
5. H. J. Jennings. Can. J. Chem. **47**, 1157 (1969).
6. B. Coxon, H. J. Jennings et K. A. McLaughlan. Tetrahedron, **23**, 2395 (1967).
7. M. Monsigny et M. E. Rafestin. En préparation.
8. D. H. Leaback, E. L. Heath et S. Roseman. Biochem. **8**, 1351 (1969).
9. H. M. Flowers, A. Levy et N. Sharon. Carbohydr. Res. **4**, 189 (1967).
10. U. Zehavi et A. Patchornik. J. Org. Chem. **37**, 2285 (1972).
11. G. Zemplen. Ber. **62**, 990 (1929).
12. E. S. Rachaman et R. W. Jeanloz. Carbohydr. Res. **10**, 429 (1969).
13. E. S. Rachaman et R. W. Jeanloz. Carbohydr. Res. **10**, 435 (1969).
14. A. Levy, H. M. Flowers et N. Sharon. Carbohydr. Res. **4**, 307 (1967).
15. M. A. E. Shaban et R. W. Jeanloz. Carbohydr. Res. **20**, 399 (1971).
16. M. Dejter-Juszynski et H. M. Flowers. Carbohydr. Res. **23**, 41 (1972).
17. H. J. Jennings et J. K. N. Jones. Can. J. Chem. **41**, 1151 (1963).
18. M. L. Wolfrom et D. R. Lineback. Meth. Carb. Chem. **2**, 342 (1962).
19. G. Crank. M.Sc. Thesis. Queen's University, Kingston, Ontario, 1960.